

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität in Wien.—Vorstand:
Prof. R. Maresch.)

Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter.

Von

H. Hamperl.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juli 1928.)

„Gibt es vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus einen Unterschied zwischen der Gaucherschen Krankheit des Säuglings und der Gaucherschen Krankheit des Erwachsenen?“ Diese Frage hat sich schon *Oberling* vorgelegt und sie in bejahendem Sinn beantwortet. Er stützte sich dabei hauptsächlich auf die Veränderungen im Zentralnervensystem von Gaucherkranken Säuglingen. Die Befunde an den übrigen Organen waren nämlich, von geringfügigen Abweichungen abgesehen, dieselben wie bei erwachsenen Gaucherkranken Individuen. Auch wir waren gezwungen, uns die eingangs aufgestellte Frage vorzulegen bei der Untersuchung eines Falles¹, der weniger in Bezug auf die Veränderungen im Zentralnervensystem, als im Befund an verschiedenen, inneren Organen grundsätzlich vom Bilde der Gaucherschen Krankheit beim Erwachsenen abweicht. Die Abweichungen sind derartige, daß wir im folgenden uns zunächst werden bemühen müssen, nachzuweisen, daß es sich überhaupt um einen Fall von Gaucherscher Krankheit handelt. Dann erst wollen wir auf die Abweichungen vom gewohnten Bilde dieser Erkrankung eingehen und unseren Fall, sowie andere, teils sichere, teils fragliche Fälle Gaucherscher Krankheit beim Säugling miteinander vergleichen und, wenn möglich, eine alle Fälle umfassende Erklärung der beobachteten Abweichungen zu finden trachten.

In 2 Punkten werden wir uns kurz fassen können: da nur vom pathologisch-anatomischen Bilde die Rede sein soll, können wir auf eine ausführliche Wiedergabe der Krankengeschichte verzichten, um-

¹ Siehe meine Bemerkung in der Aussprache zum Milzreferat auf der Tagung der Deutschen path. Gesellschaft in Wiesbaden 1928.

somehr, als Herr Dr. G. Dienst dieselbe vom klinischen Standpunkt aus verwerten wird. Andererseits können wir bezüglich aller, die Gaucher'sche Krankheit betreffenden Fragen auf die grundlegende, zusammenfassende Darstellung von L. Pick verweisen, wovon im folgenden oft Gebrauch gemacht werden soll. Die dort niedergelegten Erkenntnisse weiter auszubauen und, wenn möglich, zu vervollständigen, ist der Zweck dieser Mitteilung.

Aus der Krankengeschichte unseres Falles, für deren freundliche Überlassung wir dem Direktor der Reichsanstalt für Mutter- und Säuglingspflege in Wien, Herrn Hofrat Moll, dankbar sind, entnehmen wir folgendes:

Stefanie B., im Alter von 3 Monaten in der Reichsanstalt für Mutter- und Säuglingspflege in Wien aufgenommen. Das erste Kind derselben Eltern starb plötzlich im Alter von 3 Monaten, weshalb eine sanitätspolizeiliche Obduktion vorgenommen wurde. Bei dieser soll unter anderem eine vergrößerte Leber und eine große schlaffe Milz gefunden worden sein. Familienvorgeschichte sonst o. B. Drei Wochen vor der Spitalaufnahme magerte das Kind immer mehr ab. Bei der Aufnahme WaR. und Pirquet-R. negativ. Milz und Leber deutlich tastbar, Blut lipämisch, 240 mg % Cholesterin enthaltend (Ing. chem. A. Wasicky). Bei der Milzpunktion wurden große, wabige Zellen gefunden, weshalb die Diagnose einer lipoidzelligen *Hepatosplenomegalie* gestellt wurde. Einer plötzlich einsetzenden Pneumonie erlag das Kind im Alter von 5 $\frac{1}{2}$ Monaten.

Die drei Stunden nach dem Tode vorgenommene Obduktion ergab folgenden anatomischen Befund:

Stark abgemagerte, 55 $\frac{1}{2}$ cm große, 3800 g schwere kindliche Leiche. Allgemeine Decke blaß. Totenstarre noch nicht eingetreten. Schädel auffallend klein, größter Umfang 37 cm. Auf der linken Brustseite seichte, streifenförmige Excoriationen. Bauch stark vorgewölbt, prall gespannt, größter Umfang 40 cm. Fontanellen auffallend klein, das *Schädeldach* asymmetrisch, nach rechts und hinten weiter ausladend. *Gehirnhäute* blutüberfüllt. *Gehirn* o. B. *Hypophyse* 1:0,6:0,4 cm groß. *Tonsillen* klein. *Lufttröhrenschleimhaut* von eitrig-schleimigen Belägen bedeckt. *Speiseröhre* o. B. Rechter und linker *Schilddrüsenlappen* 2:0,8:0,6 cm groß. *Halslymphknoten* leicht vergrößert, etwas derber. In den *Lungen*, besonders im rechten Unterlappen, pneumonische Verdichtungen: daneben weißliche bis rötliche, dem normalen Lungenparenchym entsprechende Stellen, sowie verwaschen begrenzte, gelblich gefärbte Bezirke. *Thymus* 4,5:3:0,8 cm groß, leicht gelblich gefärbt. *Herz* o. B. *Leber* 14:8:4,5 cm, 225 g. Oberfläche glatt, von gelbbrauner Farbe, auf der Schnittfläche Parenchymzeichnung verwaschen; im gelblichen Parenchym kleine, rötlich gefärbte, anscheinend den Zentralvenen entsprechende Bezirke. *Periportale Lymphknoten* etwas vergrößert, weißlichgelb. Abführende Gallenwege frei. *Milz* 12:5,5:4 cm groß, 70 g schwer, an ihrer Oberfläche zwei frische Punktionsstellen, über denen Netzanteile haften. Auf dem Durchschnitt die Pulpa dunkelschwarzrot, mit zahlreichen, ziemlich scharf abgegrenzten, helleren, leicht gelblich gefärbten, stecknadelkopfgroßen, oft zu größeren Gebieten zusammenfließenden Bezirken. *Linke Niere* 7:2,3:2, *rechte Niere* 6:2,5:2 cm. Parenchym blaßgraugelblich, Konsistenz herabgesetzt, Kapsel leicht abstreifbar. Oberfläche embryonal gelappt. *Linke Nebenniere* 1,8:3:0,5 cm, *rechte* 2,2:3:0,5 cm. Rinde hellgelb, Schichtenfolge deutlich. In den langen Röhrenknochen und den Wirbelkörpern rotes, einen leichten Stich

ins Grauviolette aufweisendes Knochenmark. Aus der Lunge konnten Streptokokken, die nicht hämolytierten, gezüchtet werden.

Bei der *histologischen Untersuchung der Milz* fallen zunächst zahlreiche rundliche oder vieleckige Zellen ins Auge, deren Größe nie unter 25 Mikren beträgt. Ihr Protoplasma erscheint im frischen Abstrich fast homogen und enthält nur einzelne streifige Verdichtungen, die ihm ein knitteriges Aussehen verleihen; im Schnitt bietet es in den meisten Fällen ein homogenes Aussehen dar und läßt sich mit Eosin leicht färben. Bei der Malloryschen Bindegewebsfärbung nimmt es einen blauen Farbton an, bei Anwendung von Sudan III im Gefrierschnitt erscheint es blaßrötlich. Alle übrigen Fettfärbemethoden (*Smith-Dietrich, Ciaccio*) führen zu negativen Ergebnissen. Desgleichen läßt sich nirgends histochemisch Eisen in den Zellen nachweisen. Nur vereinzelt finden sich im Protoplasma kleine, verschieden große Vacuolen, doch geben auch solche Zellen keine deutlichere Fettfärbung. Zellkerne sind meist in der Mehrzahl vorhanden (2—3) und liegen dann bei den größeren Zellen nahe nebeneinander, gewissermaßen an den Rand der Zelle gedrückt. Die Form der Kerne ist ausgesprochen unregelmäßig, gewöhnlich sind die eher chromatinarmen Kernindividuen vielfach eingedellt und länglich ausgezogen. Nur in den kleineren Zellen liegen die Kerne, die dann ein eher rundliches bis ovoides Aussehen zeigen, in der Zellmitte und erinnern durch ihre Bläschenform an die Kerne von Bindegewebs- bzw. Reticulumzellen.

Diese Zellen liegen in den Pulpasträngen dicht nebeneinander, gewissermaßen zu Nestern von feinen Bindegewebsfäserchen zusammengefaßt, so daß sie sich gegeneinander abplatten und vieleckige Formen entstehen. Die Lage in den Pulpasträngen ist überall dort besonders klar, wo die Auskleidung der Milzsinus deutlich erkennbar ist. Ist sie aus irgendeinem Grund nicht nachweisbar (postmortale Veränderungen oder normalerweise offene Blutbahn?), so kann es leicht den Anschein haben, als lägen die Zellen untermengt mit Pulpazellen frei in der Blutbahn. Außer in den Pulpasträngen finden sich die großen Zellen noch reichlich um kleine Arterien, besonders um die Knötchenarterien angeordnet, die oft von ihnen wie von einem dichten adventitiellen Mantel umgeben sind (Abb. 1). Die Lymphknötchen sind bis auf geringe Reste vollkommen geschwunden. Nur hier und da läßt sich ein Keimzentrum mit größeren, Fetttröpfchen enthaltenden Reticulumzellen nachweisen. Trabekel schmal, Milzkapsel dünn, Sinus mittelweit und gut mit Blut gefüllt. Die Pulpastränge enthalten außer den erwähnten großen Zellen noch mäßig zahlreiche, lymphatische und myeloische sowie leukocyäre Gebilde.

Fassen wir den histologischen Befund der Milz zusammen, so müssen wir zu dem Schluß gelangen, daß es sich um die Milz eines Falles von Gaucherscher Krankheit handelt.

Die pathologisch-anatomische Diagnose dieser Krankheit überhaupt stützt sich im allgemeinen auf 2 Punkte: auf das Vorhandensein von eigentümlichen kennzeichnenden Zellen, den Gaucherzellen (GZ), und die Ausbreitung derselben im Organismus. Fassen wir zunächst den 1. Punkt ins Auge, so läßt sich eine bis in die kleinsten Einzelheiten verfolgbare Übereinstimmung im Verhalten der großen Zellen in unserem Falle mit dem von typischen GZ (siehe *Pick*) feststellen. (Größe, Kernform, Protoplasmabeschaffenheit usw.). Diese Übereinstimmung muß besonders gegenüber den ebenfalls wohl gekennzeichneten Zellen der *Niemann-Pickschen* Krankheit hervorgehoben werden, die sich von den

Zellen in unsrem Fall durch ihr schaumiges Protoplasma („Schaumzellen“, *Pick*) und durch den Gehalt an Lipoiden, die mit der *Smith-Dietrichs*chen Färbung darstellbar sind, grundlegend unterscheiden. Allerdings muß betont werden, daß wir über keine einzige histologische Farbreaktion verfügen, die für die GZ spezifisch wäre, d. h. eine Färbung, die es uns im Zweifelsfalle gestatten würde, GZ als solche zu erkennen; wir sind immer darauf angewiesen, diese Zellen aus dem gleichmäßig positiven oder negativen Ausfall einer Reihe von Farbreaktionen zu erkennen, ein Umstand, der es oft schwer, ja unmög-

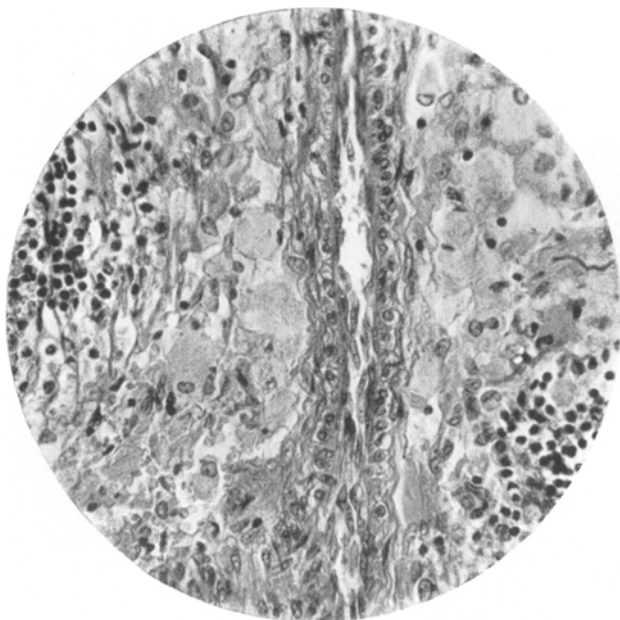


Abb. 1. Milz. Gaucher-Zellen in der Adventitia einer Follikelarterie; links und rechts im Bilde Lymphocytenanhäufungen als Reste des Follikels.

lich macht, die GZ in den verschiedenen Organen mit Sicherheit als solche zu erkennen. Dazu kommt noch, daß in ein und demselben Falle kleine Verschiedenheiten in der Färbbarkeit der Zellen sicher vorhanden sind, die sich wahrscheinlich durch den wechselnden Gehalt an „Gauchersubstanz“ erklären lassen.

Zur Sicherung der Diagnose der Gaucherschen Krankheit können wir daher nicht die Morphologie der einzelnen Zellen allein heranziehen, sondern sind gezwungen, auf ihre Lage im einzelnen Organ, bzw. auf ihr Vorkommen in verschiedenen Organen, den 2. der oben erwähnten Punkte, zurückzugreifen. *L. Pick* hat gezeigt, daß sich in den typischen Fällen von Gaucherscher Krankheit eine außerordentlich strenge Gesetz-

mäßigkeit in dieser Hinsicht feststellen läßt: GZ finden sich ausschließlich in Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Leber. In den 3 erst-erwähnten Organen (Milz, Lymphknoten, und Knochenmark) entstehen die GZ aus den Reticulumzellen, was in ihrer Lage gewöhnlich sinnfällig zum Ausdruck kommt. Auch wir konnten in der Milz unseres Falles überall dort, wo die Wand der Blutsinus unverletzt war, deutlich die GZ in den Pulpasträngen lokalisiert finden; für eine Entstehung aus Endothelzellen bzw. ein Eindringen in die Blutbahn fanden wir keinen Anhaltspunkt, können wir doch Bilder, wo GZ bei nicht sichtbarer, bzw. eingerissener Gefäßwand in der Blutbahn gelegen waren, nicht als beweisend für eine Entstehung aus Endothelzellen anerkennen.

Wenden wir uns nun den übrigen Organen zu, in denen GZ sich finden sollen.

Im *Knochenmark* sind die GZ meist zu Nestern in der Nähe der Capillaren angeordnet. Die Blutbildung erscheint im vollen Gang, an der Knorpelknochengrenze ist kein pathologischer Befund zu erheben.

Je ein *Lymphknoten* vom Hals sowie ein solcher aus dem Ligamentum hepato-duodenale ist in gleicher Weise dicht von GZ durchsetzt; insbesondere bestehen die Markstränge fast ausschließlich aus größeren und kleineren derartigen Gebilden, die jedoch fast immer einen deutlichen Überzug von Sinusendothel, bzw. die zwischen ihnen liegenden, stark eingengten Lymphsinus erkennen lassen. Nur unter der Kapsel des Lymphknotens sind Reste der Rindenknötchen, hier und da auch mit einem Keimzentrum versehen, nachzuweisen. Der Randsinus ist deutlich sichtbar.

Auch in der *Leber* finden sich reichlich GZ, die besonders bei gut gelungenen Malloryschen Bindegewebsfärbungen durch ihre blaßbläuliche Farbe gegenüber den roten Leberzellen deutlich hervortreten. An solchen Schnitten ist zunächst festzustellen, daß diese Zellen fast ausschließlich im Zentrum der Acini gelegen sind, während die normalen, aus normal großen, vieleckigen Leberzellen bestehenden Balken, sich nur in den Läppchenrändern finden. Bei Anwendung stärkerer Vergrößerungen sieht man, daß die großen blassen Zellen sich zwischen Capillarlichtung bzw. Capillarwand und Leberzellen einschieben und so einerseits das Blutgefäß hochgradig einengen können, andererseits die Leberzellbalken selbst zu schmalen, ziemlich weit auseinanderliegenden Strängen eindrücken. Es hat somit den Anschein, als nähmen die erwähnten großen Zellen die Stelle der Capillarendothelien oder der Kupfferschen Sternzellen ein. Hier und da sieht man jedoch an günstig getroffenen Stellen, daß eine solche GZ gegen die Capillarlichtung zu von einer dünnen, mit langen schmalen Endothelzellen versehenen Gefäßwand überzogen wird (Abb. 2). Auch das Gitterfasergerüst, das besonders in Läppchenmitte stark vermehrt erscheint, liegt nur in seltenen Fällen zwischen Leberzellen und GZ, sondern zumeist zwischen ihnen und dem Capillarendothel. Im übrigen zeigen die Leberzellen in den Läppchenrändern eine geringgradige Fettinfiltration. Das interlobuläre Bindegewebe erscheint nicht wesentlich vermehrt, auch im Kapselbindegewebe ist kein pathologischer Befund zu erheben.

Wir sehen somit, daß sich auch in Lymphknoten, Knochenmark und Leber reichlich die charakteristischen GZ finden und zwar in der für sie kennzeichnenden Lagerung. In Lymphknoten und Knochenmark drückt sich der enge entstehungsgeschichtliche Zusammenhang der

GZ mit den Reticulumzellen in immer wieder nachweisbaren Übergangsformen deutlich aus.

Die Verhältnisse in der Leber jedoch beanspruchen eine eingehendere Besprechung. Es lassen sich nämlich immer wieder Stellen finden, wo man deutlich sieht, daß GZ von einer vollkommen unversehrten Capillarwand überzogen werden und gewissermaßen zwischen dieser und den Leberzellbalken eingeschaltet liegen. Schon *Oberling* hat auf dieses Verhalten an Hand von Zeichnungen aufmerksam gemacht¹ und

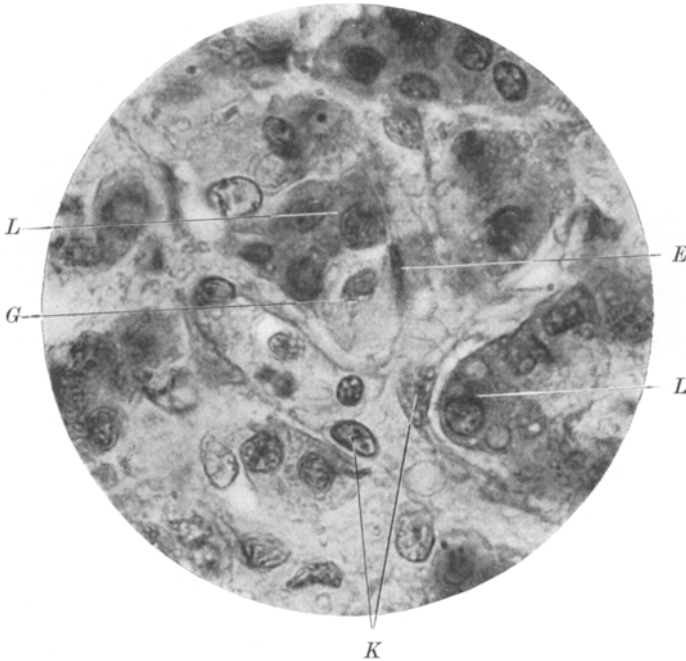


Abb. 2. Leber (Celloidineinbettung). — *G* = Gaucher-Zelle mit Kern; *E* = Kern einer Capillarendothelzelle über der Gaucher-Zelle; *K* = Kerne Kupfferscher Sternzellen; *L* = Leberzellen.

meine Befunde decken sich vollkommen mit den seinen. Auch ich möchte aus diesem Verhalten der GZ den Schluß ziehen, daß sie nicht aus dem Endothel der Capillaren oder den Kupfferschen Sternzellen entstehen müssen, wie vielfach angenommen wird. Die GZ können vielmehr aus den zwischen den Leberzellen und Capillarwand, bzw. deren Grundhäutchen eingeschalteten Zellen ihren Ursprung nehmen, die als adventielle Bindegewebszellen oder Pericyten von *K. W. Zimmermann* gedeutet wurden. Erreichen dann diese Zellen als GZ ihre größte Mächtigkeit, so ist es durchaus verständlich, wenn sie, einerseits die Leberzellen durch Druck zum Schwund bringen, andererseits die Capillarlichtung einengen und durch die geschädigte Wand aktiv oder

passiv durchtretend, in die Lichtung zu liegen kommen. Zu diesem Zeitpunkt wird sich die Entstehungsgeschichte der GZ schwer mehr aus den Schnittbildern ablesen lassen.

Würden wir nur die bisher gewonnenen Ergebnisse der morphologischen Untersuchung unseres Falles zusammenfassen, so müßten wir sagen, daß es sich um einen in jeder Richtung typischen Fall von Gaucherscher Krankheit handelt.

Diese Diagnose wird außerdem gestützt durch die Tatsache, daß *Epstein* und *Lieb*, in allerdings schon mit Formol fixiertem Material von der Milz unseres Falles nicht unbeträchtliche Mengen (3% der Trockensubstanz) von Cerebrosid — nämlich Kerasin und Cerebron — nachweisen konnten, das ja allgemein als Gaucher-Substanz anerkannt wird.

Nachdem es uns auf diese Weise gelungen ist, durch die morphologische und chemische Untersuchung darzutun, daß es sich in unserem Falle um eine Gauchersche Krankheit handelt, wollen wir — wie eingangs erwähnt — auf diejenigen Befunde eingehen, die vom klassischen Bilde des Morbus Gaucher, wie es *L. Pick* entworfen hat, abweichen.

So ergibt die histologische Untersuchung des *Thymus* folgenden Befund:

Die Läppchenanordnung des *Thymus* erscheint im histologischen Schnitt vollkommen erhalten, ja durch eine leichte Verdickung der bindegewebigen Scheidewände eher deutlicher ausgesprochen. Die Rinde enthält sehr zahlreiche große Zellen, die in allen Einzelheiten ihres Baues den GZ gleichen (Abb. 3); gerade hier liegen neben besonders großen Zellen mittlere und kleinere, von denen manche durch ihre spindelige Gestalt, bzw. durch ihre Protoplasmafortsätze an Reticulumzellen gemahnen. Diese Zellen nehmen gegen die Mitte der Läppchen immer mehr an Zahl ab, so daß die hier liegenden, zum Teil verkalkten Hassalschen Körperchen von einem dünnen Mantel fast normal zu nennenden Thymusmarkgewebes umgeben sind. An ganz vereinzelt Stellen finden sich kleine Blutaustritte im Parenchym.

Die großen Zellen in der Thymusrinde zeigen somit bis in alle Einzelheiten ein Verhalten, das wir früher den Ausführungen *L. Picks* folgend als für die GZ kennzeichnend beschrieben haben. Wir müssen daher — wollen wir nicht von vornherein jedes Vorkommen von GZ außerhalb der Leber, Lymphknoten, Knochenmark und Milz ablehnen, was in keiner Weise gerechtfertigt wäre — diesen Zellen die Wertigkeit der GZ zubilligen. Unser Fall ist nicht der erste, der in dieser Hinsicht eine Abweichung vom typischen anatomischen Bilde der Gaucherschen Krankheit zeigt. *Rusca* und *Reber* haben in ihren Fällen ebenfalls im Thymus Zellen beschrieben und auch abgebildet (*Rusca*), die sie und wir mit ihnen als GZ ansehen. *E. J. Kraus* hat in seinem Falle große Reticulumzellen im Thymus gefunden, die er aber nicht als GZ, sondern als den Ausdruck einer großzelligen Hyperplasie im Sinne *Lochtes* auffaßt,

wozu zu bemerken ist, daß die Fälle, die *Lochte* beschreibt, durchwegs ältere Individuen betreffen und dieser Autor an eine eigentümliche Art der Involution dachte, während es sich im Falle *Kraus* um ein 1 jähriges Mädchen handelte. Die Zellen, aus denen im Thymus die GZ hervorgehen, sind höchstwahrscheinlich ebenso wie in den anderen lymphoretikulären Organen die Reticulumzellen.

Ähnliche Verhältnisse wie im Thymus liegen auch in den *Tonsillen* vor.

Die *Tonsillen* gleichwie die Knötchen des Zungengrundes bieten im allgemeinen keinen auffälligen pathologischen Befund dar. Nur finden sich an einzelnen Stellen

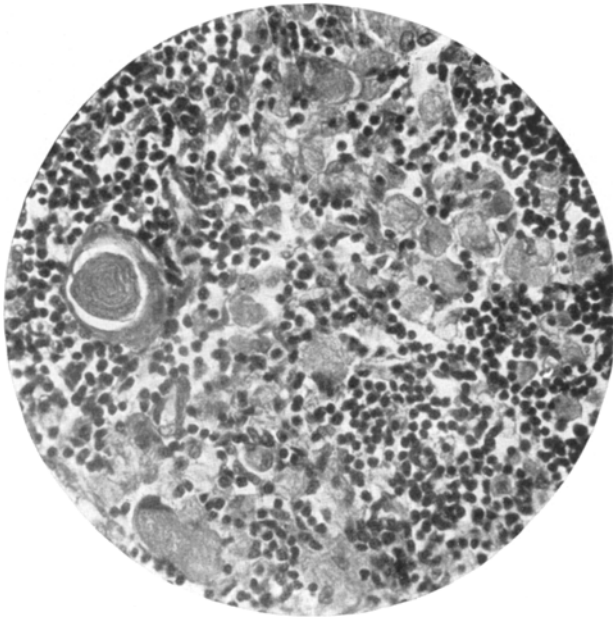


Abb. 3. Thymus. Gaucher-Zellen in der Rindensubstanz; rechts im Bilde ein Hassalsches Körperchen.

in den Tonsillen große Zellen eingelagert (Abb. 4) und zwar zumeist dort, wo das lymphoretikuläre Gewebe an die umgebende bindegewebige Kapsel grenzt. Die Zellen zeigen auch hier das kennzeichnende, wie homogene, bzw. knitterige Protoplasma und sind leicht von den in den Keimzentren liegenden großen, vakuolisierten und Kerntrümmer enthaltenden Reticulumzellen zu unterscheiden. Auch ihr Verhalten bei Anwendung der Malloryschen Bindegewebsfärbung und anderen Methoden deckt sich völlig mit dem der typischen GZ in anderen Organen.

Auch in den Gaumenmandeln sind die großen Zellen nach ihrem ganzen Verhalten als GZ aufzufassen und dürften ebenfalls aus den Reticulumzellen des lymphoretikulären Gewebes entstanden sein. Im Schrifttum ist kein Fall eines derartigen Vorkommens bekannt, allerdings ist aus

den Mitteilungen der Verfasser nicht immer zu ersehen, ob überhaupt die Tonsillen untersucht wurden.

Überraschend ist der Befund an den *Nebennieren*.

Auch hier lassen sich große, den GZ vollkommen gleichende Gebilde nachweisen. Sie liegen in Nestern und Strängen nebeneinander im Bereich der Zona reticularis, so daß sich zwischen unveränderter Zona fasciculata und Marksubstanz gewissermaßen eine außerordentlich verbreiterte und umgewandelte Gewebsschicht findet. Die Zellen sind in ein stark entwickeltes, bindegewebiges Gerüstwerk eingebettet, hier und da tauchen Gruppen von kleinen, bräunliches Pigment enthaltenden epithelialen Zellen mit regelmäßigen rundlichen Kernen auf, die unschwer als Reste des ursprünglichen Parenchyms der Zona reticularis, bzw. pigmentosa zu erkennen sind. In dem beide Zellarten einschließenden dichten Bindegewebsgerüst verlaufen die in ihrer Zahl vielleicht vermehrten, sicher aber ziemlich eingegengten Capillaren, die sich jedoch ebenso wie ihre Endothelzellen immer deutlich von den großen Zellen abgrenzen, so zwar, daß diese oft wie von Endothel überkleidet sind (Abb. 5). Die meisten der erwähnten großen Zellen besitzen einen ziemlich gut mit Eosin färbbaren Zelleib und gleichen ganz den in Milz und Leber gefundenen GZ. Verhältnismäßig viele enthalten jedoch unregelmäßige Lücken in einem nur schwach färbbaren Protoplasma. Es handelt sich fast ausschließlich um besonders große Zellindividuen. Übergangsformen zu spindelligen Zellen wie im Thymus fehlen. Im übrigen enthält die Zona fasciculata ziemlich reichlich Fett, zeigt aber ebenso wie die Zona glomerulosa und die Marksubstanz keinen abnormen Befund.

Wir müssen somit auch in den Nebennieren die großen in der Zona reticularis liegenden Zellen als vollwertige GZ auffassen. Auch *Rusca* hat in seinem Falle ähnlich gelagerte GZ gefunden. Sie entstehen hier ebenfalls außerhalb der Capillarwand, können jedoch, wenn sie voll ausgebildet sind, den Eindruck erwecken, als lägen sie innerhalb der Capillarlichtung. Für eine Entstehung aus den Parenchymzellen der Nebennieren fand sich kein Anhaltspunkt. Wir müssen somit ähnlich wie in der Leber, an die die Verhältnisse hier erinnern, auf die adventitiellen Bindegewebszellen oder die Capillarpericyten als die Bildungszellen zurückgreifen.

Schwierig ist der Befund in der *Lunge* zu deuten.

In den Lungen lassen sich zahlreiche, zum Teil läppchenförmig begrenzte, zum Teil miteinander zusammenfließende Bezirke feststellen, in denen die Alveolarlichtungen von zahlreichen Leukocyten und Bakterienhaufen erfüllt sind. Die hier verlaufenden Bronchien enthalten einen fast rein leukocytären Inhalt. Am Rande so veränderter Lungenbezirke sind jedoch dem leukocytären Exsudat in den Alveolen zahlreiche rundliche Zellen beigemengt, die einen oder mehrere rundliche bis ovale Kerne enthalten und ein stark mit Eosin färbbares Protoplasma besitzen. Die in diesem liegenden Staub-, bzw. Kohlekörnchen kennzeichnen dieselben als abgestoßene Alveolarepithelien. Wir finden aber auch an Stellen weit entfernt von jeder entzündlichen Veränderung des Lungenparenchyms, besonders unter der Pleura, die Alveolen erfüllt von großen, hellen Zellen, die sich vielfach gegeneinander abplatten (Abb. 6). Ihr Protoplasma ist schlecht mit Eosin, gut mit dem Anilinblau des Malloryschen Bindegewebsfarbstoffes färbbar. Der Zellkern ist meist in der Einzahl vorhanden, unregelmäßig gestaltet und nahe dem

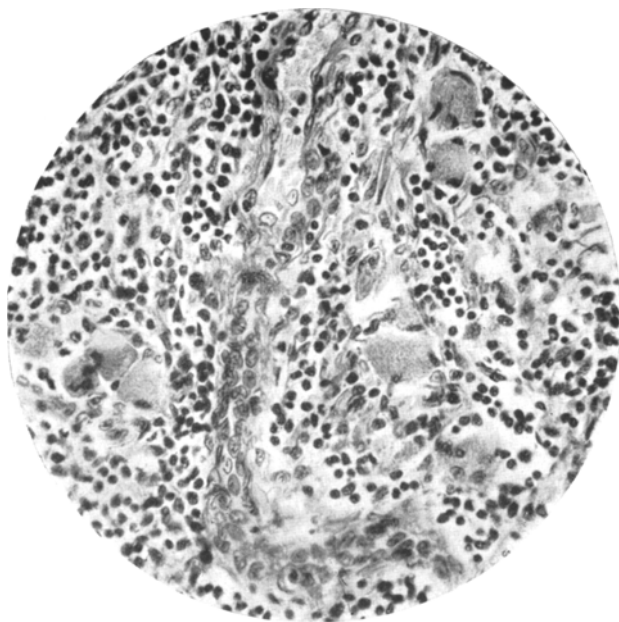


Abb. 4. Tonsille. Gaucher-Zellen im lymphoretikulären Gewebe.

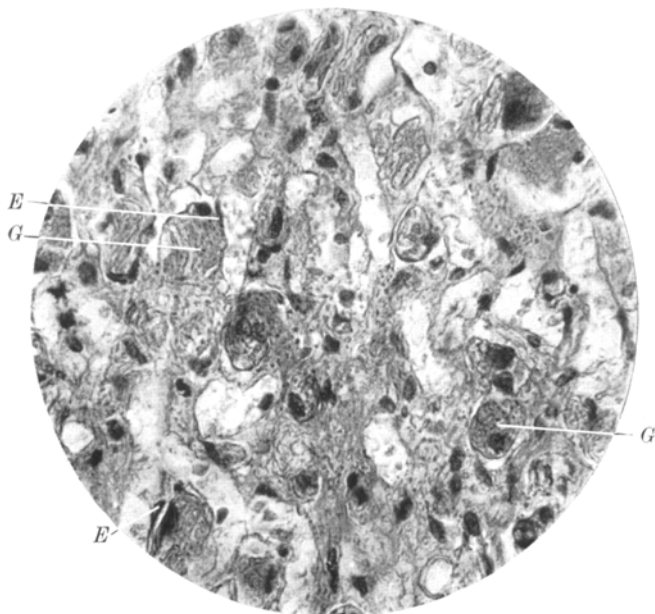


Abb. 5. Nebenniere, Zona reticularis. — *G* = Gaucher-Zellen; *E* = Kerne von Capillarendothelzellen über Gaucher-Zellen gelegen.

Zellrande gelegen. Von diesen Zellen gibt es alle Übergänge zu Zellen mit stark eosinfärbbarem Protoplasma und mit zahlreiche Vakuolen enthaltendem Zellleib. Manchmal glaubt man, so veränderte Zellen in der dem Alveolarepithel entsprechenden Lage in Bildung begriffen zu sehen, doch liegen sicherlich manche der Zellen eher im Stroma der Alveolarsepten.

Auch hier finden wir somit neben den Erscheinungen einer schweren vereiternden Lungenentzündung oft Zellen in den Alveolarsepten sowie an denselben, ja auch frei in den Alveolen, die ganz den GZ gleichen. Auch *Oberling* hat in seinem Falle eine ähnliche Beobachtung gemacht, sich jedoch bezüglich der Wertung dieser Zellen vorsichtig ausgedrückt,

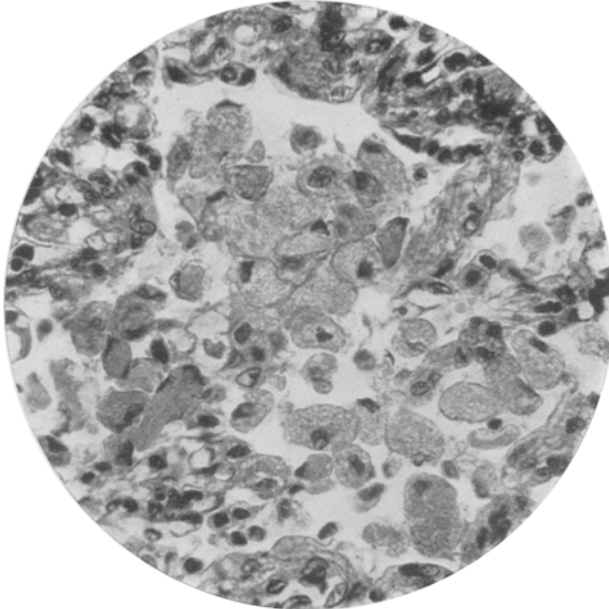


Abb. 6. Lunge. Gaucher-Zellen, teils in der Alveolarlichtung, teils in Alveolarsepten gelegen.

immerhin aber eher der Meinung zugeneigt, daß es sich um echte GZ handeln dürfte. Wir möchten seinem Standpunkt auch für unseren Fall beipflichten. Spielt doch die Epithelabschuppung gerade in entzündeten Lungen eine so große Rolle, daß es uns wie im hier gegebenen Falle oft nicht möglich sein kann, etwa auftretende GZ und abgestoßene Alveolarepithelzellen klar auseinander zu halten. Doch spricht die ganze Beschaffenheit der in Rede stehenden Zellen, der peripher liegende, unregelmäßig eingedellte Kern unserem Ermessen nach viel eher für GZ als für abgestoßene Alveolarepithelien. Vielleicht bringen andere Fälle in diese Frage, die wir offen lassen müssen, Klarheit.

Schließlich seien noch die in der *Darmschleimhaut* erhobenen Befunde besprochen.

Die Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms zeigt ziemlich hochgradige Epithelabstoßung, nur manchmal sind am Grunde der Krypten die Körnchen der Panethschen Zellen noch darstellbar. Das Stroma erscheint außerordentlich zellarm, die Maschen des Reticulums sind gewissermaßen leer. Die Reticulumzellen selbst besitzen an einzelnen Stellen, besonders im Zottenstroma über den Peyerschen Haufen, einen umfangreichen homogenen Protoplasmaleib, in dem der rundliche Kern in der Mitte gelegen ist, doch finden sich daneben nicht so selten Zellen, die fast die Größe von GZ erreichen und ihnen auch, was die Plasmastruktur anlangt, gleichen (Abb. 7). Der Kern liegt dann am Zellrand und erscheint unregelmäßig gestaltet. Die Form der Zellen ist zumeist vieleckig, gewissermaßen von den anderen kleineren Zellen abgeplattet. Im Schleimhaut-

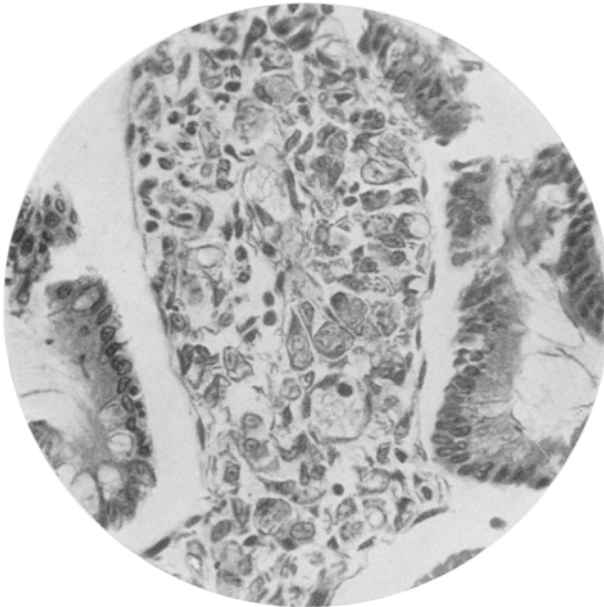


Abb. 7. Dünndarmzotte; in ihrem Gerüst große Reticulumzellen (Gaucher-Zellen?).

gerüst über den kleineren Lymphknötchen lassen sich nur ganz vereinzelte größere Reticulumzellen nachweisen. Die kleineren Lymphknötchen und Peyerschen Haufen sind verhältnismäßig arm an Lymphocyten. In einigen untersuchten Peyerschen Haufen finden sich, ähnlich wie in der Gaumenmandel, dort, wo das lymphoreticuläre Gewebe an das straffere Bindegewebe der Unterschleimhaut oder an das Schleimhautgerüst angrenzt, ganz vereinzelt große Zellen mit einem oder mehreren Kernen, die durchaus den Zellen in der Tonsille und mit ihnen den typischen GZ gleichen. Sie sind durch ihren meist homogenen und gut färbbaren Zelleib, sowie schon allein durch ihre Lage von den großen, wabigen Zellen der Keimzentren leicht zu unterscheiden.

Wir müssen somit im Darmschlauch zwischen zweierlei Zellen unterscheiden: fassen wir zunächst die ganz spärlichen in den Randanteilen der Peyerschen Haufen gelegenen Zellen ins Auge, so ist die

Übereinstimmung dieser Zellen mit den ähnlich gelegenen, großen Zellen in den Tonsillen, bzw. mit echten GZ sinnfällig. Auch *Rusca* hat in seinem Falle an derselben Stelle solche Zellen beobachtet und abgebildet. Wir halten sie mit ihm für GZ, die aus den Reticulumzellen des lymphoretikulären Gewebes entstanden sind. Anders verhält es sich mit den Zellen im Zottengerüst. Hier handelt es sich um Gebilde, die sicherlich noch als Reticulumzellen anzusprechen sind, aber in Größe und Form von der Norm abweichen. Das Protoplasma ist vermehrt wie durch Einlagerung eines Stoffes, der den Kern an den Zellrand gedrängt hat. Der Gedanke liegt natürlich nahe, daß es sich auch hier um in der Umwandlung zu GZ begriffenen Reticulumzellen handelt, doch können wir diese Annahme nicht beweisen, da das Endstadium, die vollentwickelten GZ im Darmschleimhautgerüst fehlen.

Schließlich seien noch die histologischen Befunde der übrigen histologisch untersuchten Organe wiedergegeben.

Zwei untersuchte *Epithelkörperchen* sowie die *Hypophyse* und *Schilddrüse* lassen keinen pathologischen Befund erheben. Die *Eierstöcke* enthalten dem Alter entsprechend zahlreiche Keimfollikel sowie einige atretische Follikel. *Pankreas*, *Submaxillaris*, *Nieren* sowie *Harnblase* o. B. Auch *Herz-* und *Skelettmuskel* o. B. *Brustdrüsen* dem Alter entsprechend in Form von weiten Hohlräumen angelegt. In der *Brusthaut* ein geschwüriger Substanzverlust, der bis auf das Corium reicht. Sein Grund wird von locker leukocytär durchsetztem Bindegewebe gebildet. Die Faserzüge des unterhalb dieser Stelle gelegenen Coriums erscheinen dichter, wie homogenisiert. Das *Fettgewebe* enthält reichlich Lipoblasten und serös-atrophische Fettzellen.

Die Ganglienzellen der Großhirnrinde zeigen zwar eine leichte Homogenisierung ihres Protoplasmas, doch wagen wir es nicht, diese geringfügigen Veränderungen im Sinne einer Nißlschen Zellschrumpfung zu deuten, die *Oberling* in seinen Fällen in so ausgesprochenem Maße hat nachweisen können.

Wir sehen somit, daß sich in unserem Falle und in den zum Teil mehr oder weniger ähnlichen Fällen von *Rusca*, *Reber* und *Oberling* GZ in weit mehr Organen gefunden haben, als man es nach den Ergebnissen *Picks* vermuten würde, zu denen diese Fälle gewissermaßen im Widerspruch zu stehen scheinen.

Hat doch *L. Pick*, wie schon früher erwähnt, eine strenge Gesetzmäßigkeit nicht nur bezüglich des feineren Baues der GZ, sondern auch ihrer Lage und ihres Vorkommens in den verschiedenen Organen aufgedeckt. In den typischen Fällen beschränkt sich das Auftreten von GZ ausschließlich auf Milz, Lymphknoten, Leber und Knochenmark, — in der Stärke, mit der diese einzelnen Organe ergriffen sind, allerdings vielfach wechselnd. Von dieser scharfen Begriffsbestimmung ausgehend, konnte *Pick* eine Anzahl von Fällen, die bisher als

Gauchersche Krankheit gedeutet wurden, als nicht zu dieser Gruppe gehörig abtrennen und einen Teil dieser wieder unter einem neuen Krankheitsbild zusammenfassen, der *Niemann-Pickschen* Krankheit. Einige Fälle jedoch, darunter die oben öfter erwähnten von *Rusca* und *Reber* mußte *Pick* als fraglich, bzw. nicht ganz klar bezeichnen. Morphologisch unterscheidet sich die *Niemann-Picksche* Krankheit grundlegend von der Gaucherschen Krankheit dadurch, daß die kennzeichnenden Schaumzellen nicht nur in der Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark, sondern auch in zahlreichen anderen Organen gefunden werden. *Picks* Einteilung ist seither in zahlreichen Arbeiten angenommen und durch Veröffentlichung weiterer Fälle *Niemann-Pickscher* Krankheit gestützt worden, Fälle, die einander im hohen Maße gleichen und schon deshalb es als berechtigt erscheinen lassen, diese Krankheit von der Gaucherschen als selbstständiges Krankheitsbild abzutrennen. Dennoch haften beiden Krankheitsformen, dem Typus Gaucher und dem Typus Niemann-Pick gemeinsame Merkmale an: bei beiden handelt es sich um eine familiäre, angeborene Störung des Lipoidstoffwechsels, die in kürzerer oder längerer Zeit zum Tode führt. Außerdem meint *Pick* selbst, daß im Ablauf der Stoffwechselstörung Verschiedenheiten möglich wären, die gewissermaßen zwischen beiden wohlgezeichneten Typen stehende Fälle zeitigen könnten. Es mag daher nicht befremdlich erscheinen, wenn wir zunächst unseren Fall, bei dem die Ausbreitung der großen, allerdings wie GZ aussehenden Gebilde sich nicht allein auf die in typischen Gaucherfällen befallenen Organe beschränkte, sondern auch Nebennieren, Thymus, Tonsillen, Darmlymphknoten und vielleicht auch Lunge betraf, als eine solche Zwischenstufe — vielleicht dem Typus Niemann-Pick nahestehend — auffaßten¹. In dieser Anschauung wurden wir noch durch den Ausfall der chemischen Untersuchung² von frischen Milzstückchen bestärkt.

Die Organstückchen, deren Frischgewicht 8,2 g betrug, wurden mit Seesand verrieben und im Faust-Heimschen Verdampfapparate bei 40° zur Gewichtskonstanz getrocknet und dann im Soxletschen Extraktionsapparat je 12 Stunden mit Äther, Alkohol und Chloroform extrahiert. Wegen der geringen Menge des Untersuchungsmaterials war eine getrennte Behandlung der einzelnen Fraktionen nicht möglich. Der Gesamtrückstand wurde gewogen und mit alkoholischer Kalilauge verseift. Die Seifenlösung wurde im Meßkolben aufgefüllt und ein aliquoter Teil zur Phosphorbestimmung verwendet, die gravimetrisch nach *Woy* durchgeführt wurde. Der Rest der Seifenlösung wurde nach Verdünnung mit Wasser mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde verdampft und der Rück-

¹ Siehe die Demonstration dieses Falles in der Sitzung der Gesellschaft der Ärzte in Wien vom 4. XI. 1927.

² Herr Ing. chem. *A. Wasicky* hatte die Liebenswürdigkeit, die Analyse im chemischen Laboratorium der Reichsanstalt für Mutter- und Säuglingspflege in Wien (Direktor Hofrat *Moll*) durchzuführen, wofür ihm an dieser Stelle bestens gedankt sei.

stand gewogen. Der Rückstand wurde dann in Chloroform gelöst und das Cholesterin colorimetrisch bestimmt.

Befund:

Gesamtlipoide 9,62%,

Gesamtcholesterin 0,93%,

Phosphor, berechnet auf Lecithin 5,98%.

Zum Vergleiche wurden mit derselben Untersuchungsmethode 3 Milzen etwa gleichaltriger Kinder untersucht und folgende Mittelwerte gewonnen.

Gesamtlipoide 3,39%,

Gesamtcholesterin 0,32%,

Phosphor, berechnet auf Lecithin 1,08%.

Vergleichen wir diese Ergebnisse der chemischen Milzuntersuchung in unserem Falle mit denen von typischen Fällen Niemann-Pickscher Krankheit (siehe Tabelle 1), so zeigt sich, daß die in unserem Falle er-

Tabelle 1. *Ergebnisse der chemischen Analyse der Milz von 3 Fällen Niemann-Pickscher Krankheit, des eigenen Falles und dreier Kontrollfälle auf das Gewicht des frischen Organs berechnet.*

	<i>Brahn</i>	<i>Blom-Kern</i>	<i>Siegmund</i>	Eigener Fall	Normalwerte
Gesamtlipoide	15,1%	16,0%	11,6%	9,62%	3,39%
Gesamtcholesterin	1,79%	1,93%	1,14%	0,93%	0,32%
Phosphor, berechnet auf Lecithin.	10,3%	8,7%	6,4%	5,98%	1,08%

mittelten Werte nur um Bruchteile von Prozents hinter den im Falle *Siegmunds* gefundenen zurückbleiben (weitaus höhere Zahlen zeigt allerdings der Fall *Brahn* und *Pick*). Gerade dieser Umstand schien zugunsten der Auffassung zu sprechen, daß in unserem Falle eine dem Typus Niemann-Pick nahestehende Störung des Lipoidstoffwechsels vorliege.

Inwiefern es berechtigt ist, den Gesamtphosphor auf Lecithin umzurechnen, wie es in unserem und den andern oben angeführten Fällen geschehen ist, wagen wir nicht zu entscheiden, kam es uns doch nur darauf an, mit dem gleichen Verfahren brauchbare Vergleichszahlen zu ermitteln. *Epstein* hat die Zulässigkeit dieser Umrechnung bestritten. Jedenfalls ist aus dem Ergebnis der chemischen Analysen der frischen Milz unseres Falles ersichtlich, daß er sich auch in dieser Beziehung und nicht nur rein morphologisch den Fällen von Niemann-Pickscher Krankheit nähert.

Es erübrigt sich nur noch nach den Ursachen zu fahnden, die für die Abweichung vom gewohnten Bilde der Gaucherschen Krankheit als bestimmend angesehen werden können. Wie früher erwähnt sind ähnliche Abweichungen, allerdings nicht so hochgradiger Art, in den Fällen *Ruscas* und *Rebers* nachzuweisen gewesen, weshalb *Pick* sie als fragliche

Gaucher-Fälle bezeichnet hat. Beide Fälle betrafen nun, gleich wie der unsere, im Säuglingsalter stehende Individuen, während es sich bei den typischen Fällen, an Hand deren *Pick* die Umgrenzung des Typus Gaucher vorgenommen hat, immer um Individuen in höherem Lebensalter, bzw. dem Säuglingsalter entwachsene Kinder handelte. Es liegt nahe, in diesem Umstande die Hauptursache für die Abweichung zu suchen. In der folgenden Tabelle sind nun alle Säuglinge betreffende Fälle von Gaucherscher Krankheit zusammengestellt und die Organe vermerkt, in denen GZ gefunden (+), bzw. nicht gefunden wurden (—). Leider ist aus der Beschreibung mancher Fälle nicht zu ersehen, ob das betreffende Organ überhaupt untersucht wurde (?).

Tabelle 2. Übersicht über die Verteilung der Gaucher-Zellen in Fällen von Gaucherscher Krankheit im Säuglingsalter.

	Alter in Monaten	Geschlecht	Milz	Leber	Knochen- mark	Lymph- knoten	Thymus	Neben- nieren	Darm- follikel	Lunge	Tonsille
<i>Reber</i>	8	♀	+	+	+	+	+	?	?	?	?
<i>Rusca</i>	12	♂	+	+	+	+	+	+	+	—	?
<i>Oberling und Woringer I</i> .	11	♀	+	+	+	+	?	?	?	?	?
<i>Oberling und Woringer II</i>	1	♂	+	+	+	+	—	—	—	+	?
<i>J. E. Kraus</i>	12	♀	+	+	+	+	—?	—	?	?	?
<i>Eigener Fall</i>	5 ¹ / ₂	♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Wir können aus dieser Zusammenstellung zunächst entnehmen, daß Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark wie beim Erwachsenen ebenso auch beim Säugling immer GZ enthalten, daß aber außerdem gewisse Organe beim Säugling gar nicht so selten GZ beherbergen, die beim Erwachsenen frei von solchen gefunden werden. Es wäre nur die Frage zu beantworten, ob für diese Verschiedenheit im pathologisch-anatomischen Bilde der Krankheit eine Verschiedenheit der Stoffwechselstörung als solcher oder eine Verschiedenheit bezüglich der Organe — vielleicht funktioneller Art — maßgebend ist. Gegen jene Annahme spricht der Umstand, daß in unserem Falle dieselbe Gaucher-Substanz — Cerebrosid — wie in den erwachsenen Individuen betreffenden Fällen gefunden wurde; für diese — Verschiedenheit im Verhalten einzelner Organe — sprachen neben allgemeinen, jedem pathologischen Anatomen geläufige Erfahrungen insbesondere Untersuchungen von *Lubarsch*.

Lubarsch hat nämlich gezeigt, daß die phagocytären Eigenschaften der Bindegewebszellen, bzw. Reticulumzellen, aus denen sich ja in den einzelnen Organen die GZ entwickeln, sich etwa zu Ende des 1. Lebensjahres ändern. Als Beweis der phagocytären Eigenschaften dienten ihm die Ablagerung von Fett und Eisenpigment: in diese Zellgruppe rechnet er beim Säugling außer den auch beim Erwachsenen speichern-

den Zellen, die Reticulumzellen im Thymus, die perivaskulären Zellen im Hoden, in der Nebenniere und Niere, die Reticulumzellen des Pankreas, sowie die adventitiellen Zellen im peribronchialen und perivaskulären Gewebe in der Lunge. Für unsere Fragestellung wichtig ist hauptsächlich der Umstand, daß die perivaskulären Zellen in der Nebenniere und die Reticulumzellen im Thymus während des 1. Lebensjahres zur Speicherung befähigt sind und diese Eigenschaft im späteren Leben nicht mehr besitzen. Damit würde nicht nur das Auftreten von GZ, die ja auch der Ablagerung einer Substanz — der Gauchersubstanz — ihre Entstehung verdanken, in diesen beiden Organen beim Säugling, sondern auch das Fehlen solcher Zellen bei älteren Individuen erklärt sein. Bezüglich des Fehlens von GZ im Thymus von älteren Individuen hat schon *Rusca* mit Recht darauf hingewiesen daß zu diesem Zeitpunkt gewöhnlich das Organ einer Rückbildung anheimgefallen bzw. überhaupt nicht mehr nachweisbar ist, somit auch keine GZ enthalten kann. Als dem Thymus, bzw. den Lymphknoten in bezug auf den Aufbau nahestehend können wir auch das lymphoretikuläre Gewebe im Darm und in den Tonsillen ansehen, und so wird es nicht verwunderlich erscheinen wenn auch hier in den Reticulumzellen Gauchersubstanz abgelagert wird. Daß eine Änderung in der Funktion auch dieser Organe am Ende des Säuglingsalters statthat, ist wohl für den Darmschlauch auf der Hand liegend, für die Gaumenmandeln ist eine solche Umstimmung zumindest wahrscheinlich.

Fassen wir zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß sich die als Gauchersche Krankheit bezeichnete Stoffwechselstörung, wenn sie sich im Organismus eines Säuglings abspielt, Abweichungen vom klassischen, am Erwachsenen erhobenen Bilde dieser Krankheit aufweisen kann, die durch den andersgearteten Säuglingsorganismus bedingt sind.

Literaturverzeichnis.

Bezüglich der Literatur über die Gauchersche Krankheit siehe *Pick, L.*, Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. *Erg. inn. Med.* **29** (1926). — Außerdem: *Brahn* und *Pick*, Zur chemischen Organanalyse bei der lipoidzelligen Spleno-Hepatomegalie Typus Niemann-Pick. *Klin. Wschr.* **1927**, 2367. — *Epstein*, Diskussionsbemerkung zum Milzreferat auf der Tagung der Deutschen path. Ges. in Wiesbaden 1928. — *Kraus, J. E.*, Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher, insbesondere der Histogenese der großzelligen Wucherung. *Z. angew. Anat.* **7** (1921). — *Lochte*, Zur Kenntnis der epitheloiden Umwandlung der Thymus. *Zbl. Path.* **10** (1899). — *Lubarsch*, Zur Kenntnis des makrophagen (reticulo-endothelialen) Systems. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1921**. — *Oberling* und *Woringer*, La Maladie de Gaucher chez le nourrisson. *Rev. franç. Pédiatr.* **3** (1927). — *Reber*, Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter. *Jb. Kinderheilk.* **105** (1924). — *Rusca*, Sul morbo de Gaucher. *Haematologica, Arch. ital.* **2** (1921). — *Zimmermann, K. W.*, Der feinere Bau der Blutcapillaren. *Z. Anat.* **68** (1923).